Aus der 1. Medizinischen Klinik der Charité
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. His.

Lane Medical Library

Zur Therapie des Tetanus.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin
vorgelegt von

Edith Weber geb. Goldberg
aus Cottbus

Tag der Promotion: 30. April 1928.

358

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Grotjahn.

Referent: Geheimrat Prof. Dr. His.

Schon Hippokrates beobachtete den Tetanus, jenes eindrucksvolle Krankheitsbild des Wundstarrkrampfes, die Aetiologie aber war ihm noch völlig unbekannt. Aretaeus war der erste, der erkannte, daß sich der Tetanus immer an Wunden anschließt. Im Jahre 1884 gelang es Caro und Rattom zum ersten Male, den Wundstarrkrampf von Tier zu Tier zu übertragen, indem sie den Inhalt einer Aknepustel, aus der der Tetanus entstanden schien, überimpften. Vorher hatte man an ein dem Strychnin ähnliches Gift gedacht. Vollends bewiesen aber wurde die Aetiologie dieser Krankheit, als im Jahre 1897 der Bacillus von Nicolaier entdeckt und von dem Japaner Kitasato in Reinkultur hergestellt wurde. Da Vincent und Vaillard nachwiesen. daß nach experimentellen Impfungen schon nach 6 bis 8 Stunden sehr wenige Bacillen, nach 24 Stunden keine mikroskopisch nachweisbaren Bacillen mehr an der Impfstelle seien, ergab sich notwendigerweise der Schluß, daß beim Tetanus ein Toxin wirksam sei

Die Eintrittspforte für den Bacillus bildet in der Regel eine mit Schmutz infizierte Wunde, und es entsteht dann das bekannte Krankheitsbild des Wundstarrkrampfes. Die Frage der Prophylaxe dieser Erkrankung ist schon seit langem geklärt. Sie besteht im wesentlichen in zwei Teilen: der Wund- und der Serumprophylaxe. Die Wundprophylaxe will für den Bacillus möglichst schlechte Bedingungen schaffen. Man gibt durch breite Incision dem Sekret einen Abweg, entfernt Fremdkörper und bringt Desinfizientien an die Wunde. Weitaus wichtiger jedoch ist die Serumprophylaxe, nämlich die subkutane Darreichung von 20 Einheiten Tetanusantitoxin (nach Behring), am besten innerhalb der ersten 12 Stunden nach der Verletzung. Ein spätere Injektion ist von weitaus geringerem Nutzen, da dann das Gift im Körper schon verankert ist. Die experimentellen Forschungen, die diese Tatsache klären sollen, bespreche ich später. Im allgemeinen also gelingt es, durch frühzeitige Seruminjektion den Ausbruch des Tetanus vollkommen zu verhindern, oder doch wenigstens die Erscheinungen auf ein Minimum herabzusetzen. Aschoff und Robertson[1]) schätzen die passive Immunität auf eine Woche und empfehlen daher eine häufigere Wiederholung der Impfung, wobei aber wegen der Anaphylaxie Vorsicht geboten ist.

So außerordentlich leicht es nun ist, den Ausbruch des Tetanus zu verhindern, so schwer ist es, der einmal ausgebrochenen Krankheit Herr zu werden. Die Statistik gibt für den ausgebrochenen Tetanus eine Mortalität von 80 bis 90 Prozent.

Die Therapie des Tetanus ist zunächst symptomatisch und besteht darin, daß man den bei vollem Bewußtsein von Krampfanfällen geplagten Patienten Narkotika verabreicht. Man gibt Chloral, das

[1]) Med. Klinik 1915 Nr. 27.

man jedoch bei Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung sofort absetzen muß. Außerdem wendet man Morphin in großen Dosen an, das die Erregbarkeit des Atemzentrums herabsetzt und so den Zwerchfell- und Glottiskrampf verhindern soll. Im Jahre 1905 wurde von Meltzer und Auer das Magnesiumsulfat empfohlen und von Kocher in die Therapie eingeführt. „Die Magnesiumionen nehmen bei intravenöser, intramuskulärer und subkutaner Zufuhr allen Teilen des Zentralnervensystems ihre Erregbarkeit.“[2]) Neben den bereits angeführten Narkoticis wird auch Luminal, Pantopon, Chloroform angewendet. Nach Bacelli[3]) gibt es auch noch eine Behandlung mit subkutaner Karbolinjektion, die Karbolsäure soll ebenfalls narkotisch wirken.

Das Wesentliche aber ist in der Therapie ebenso wie in der Prophylaxe die spezifische Serumanwendung. Um darauf näher eingehen zu können, muß ich erst über die Arbeiten berichten, die zur Klärung des Toxinganges und seiner Kuppelung gemacht worden sind. Bekanntlich unterscheidet man zwei Arten von Tetanus: den ascendierenden und den descendierenden. Den ascendierenden Tet. findet man meist bei Tieren, der descendierende herrscht in der Regel bei Menschen vor. Dieser beginnt, unabhängig von der Stelle, an der das Gift eingedrungen ist, mit Trismus und die folgenden Symptome entwickeln sich, wie der Name anzeigt, in absteigender Reihenfolge; während bei jenem die ersten Symptome in ihrer Lokalisation von der Eintrittspforte des Toxins abhängig sind, und die weiteren Symptome sich in aufsteigender Reihenfolge daran anschließen. Bei den in den folgenden Berichten angestellten Tierexperimenten wird es sich nun in der Hauptsache um den Tetanus ascendens handeln.

Das am meisten in die Augen springende Symptom beim Tetanus ist der Krampf der Muskulatur und die gesteigerte Reflexerregbarkeit; und es handelt sich nun darum festzustellen, wo das Gift angreift, um diese Wirkung hervorzubringen. Würde es auf den Muskel selbst wirken, so wäre eine Ausbreitung der Krämpfe, wie sie uns sowohl beim Tetanus ascendens als auch beim descendens entgegentritt, völlig ausgeschlossen. Courmont und Doyon schreiben: „Un seul fait est définitivement acquis et au-dessus de toute discussion: le poison tétanique na aucune action directe sur le muscle, il n'est pas un poison musculair, il s'adresse exclusivement au systeme nerveux.“[4]) Das Gift muß, um so weitgehende Symptome hervorzurufen, von seiner Eintrittspforte aus wandern, und im folgenden wollen wir sehen, auf welchem Wege.

Auch Meyer und Ransom[5]) ist es im Jahre 1903 gelungen, das Gift nach subkutaner Impfung in ein Hinterbein im Blut und in dem der Impfseite entsprechenden Nervus ischiadicus nachzuweisen. Die Untersuchungen des Gehirns und Rückenmarks auf Tetanustoxin ergaben keine sicheren Resultate. Daß alle übrigen Organe einschließlich der Muskeln nach subkutaner Injektion frei von dem Gift sind, hat schon Brunschettini nachgewiesen.[6])

---

[2]) Mohr-Staehelin, Bd. 1, p. 344.
[3]) ebenda, p. 345.
[4]) Le Tetanos. Paris, Bailliere et Fres. 1899, p. 61.
[5]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1903, Bd. 49.
[6]) Riforma medica. 1892.

Die Versuche von Meyer und Ransom wurden durch weitere Experimente von Marie und Morax[7]) noch bestätigt, die Resultate wurden sogar erweitert:

1. nach Injektion der zehnfach tödlichen Dosis Gift in die Beinmuskulatur eines Meerschweinchens finden sie gelegentlich, wenn der allgemeine Tetanus abgewartet war, das Toxin im N. ischiadicus der anderen Seite. Die Muskeln in der Umgebung der Injektionsstelle zeigten sich stets frei von Toxin;
2. fanden diese beiden Autoren, daß ein Nerv, bei dem der Axzenzylinder zerstört ist, das Gift nicht mehr aufsaugt. Damit wäre also bewiesen, daß nur der Axzenzylinder und nicht die Nervenscheide oder die Lymphgefäße das Gift absorbiert und leitet;
3. machten Marie und Morax folgenden Versuch: der Nervenstamm wurde vor der Injektion mit Tetanustoxin durchschnitten, und es zeigte sich, daß in dem proximalen Nervenende kein Gift zu finden war, wohl aber in dem distalen Stück, das noch mit dem injizierten Muskel in Verbindung geblieben war. Es folgt also daraus, daß das Gift nicht durch die Blutkapillaren, sondern durch die Nervenendigungen in die Nerven gelangt;
4. zeigte ihr letzter Versuch, daß das Gift immer zentripetal wandert; denn durchschneidet man einen Nerven, der bereits Gift enthält, und beläßt ihn in seiner Lage, so kann man nach einiger Zeit in seinem proximalen Teil, in den nun kein neues Toxin nachwandern kann, bald kein Gift mehr nachweisen.

Während nun also Marie und Morax zu dem Resultat kamen, daß der Axzenzylinder das Toxin zum Rückenmark leitet, waren Meyer und Ransom der Ansicht, daß das Protoplasma der Neuronen selbst das Gift transportiere. Sie haben durch Versuche bewiesen, „daß das Tetanusgift (außer bei Injektionen in die hintere Wurzel) niemals auf dem Wege sensibler Nervenbahnen zum Rückenmark wandert, sondern ausschließlich auf dem motorischen. Zweitens, daß die dolorosen Apparate des Rückenmarks von den motorischen so isoliert sind, daß die Vergiftung der einen Gruppe nicht auf die anderen übergeht. Drittens endlich, daß die wirksame Verbreitung des Giftes im Nervensystem nicht in dessen Lymphbahnen stattfinden kann, sondern im Protoplasma der Neuronen selbst, da sonst sowohl die eben betonte isolierte Vergiftung wie auch namentlich die unübersteigliche Schranke, die das Ganglion spinale dem Fortschreiten des Giftes im Nerven entgegensetzt, unverständlich blieben. Denn die Lymphräume des Ganglion spinale stehen nach den Injektionsversuchen von Key und Retzius[8]) im unmittelbaren, offenen Zusammenhang mit den Subarachnoidalräumen und mit den Lymphbahnen und Spalten der Nerven“[9]).

Diese Theorie von Meyer und Ransom wurde aber nach den Versuchen von Aschoff und Robertson aufgegeben, die die Lymphbahnen als den Leitungsweg für das Tetanustoxin ansahen. Sie

---

[7]) Annales Inst. Pasteur. 1902, Bd. 16.

[8]) Archiv für mikroskopische Anatomie. 1873. Fig. 22 u. 30.

[9]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakolgie. 1903. Bd. 49, Bd. 49, p. 193.

fanden nämlich, daß die Spinalganglien auch für Farblösungen nur durch die Lymphbahnen der motorischen Nerven erreichbar sind.

Außerdem beweist auch Fletschers Kontrollversuch[10]), daß das Tetanustoxin in den Lymphbahnen der Nervenscheiden wandert: „Einer Katze wurde am 28. 7. 6 Uhr p. m. rechts in die hintere Lumbalnervenwurzel (D. VII) Tetanustoxin injiziert. Am 29. 7. 8 Uhr p. m. typischer Tetanus dolorosus der rechten Glutäalseite (ganz ohne motorischen Tetanus). Das Tier wird getötet, Blutserum und Nerven werden auf Gehalt an Tetanustoxin durch Impfen von Mäusen mit dem Serum und Emulsionen untersucht.

Es ergibt sich, daß das Gift nicht nur in den injizierten Nervenwurzeln und Ganglien der rechten Seite, sondern auch in denen der linken Seite des Tieres gefunden wurde, nämlich in der 5. linken hinteren Lumbalwurzel und in den linken Spinalganglien (4, 5, 6, Lumbal und 1 sakral). Trotzdem war bei den Tieren auf der linken Seite keine Spur von Tetanus dolorosus aufgetreten, ein strenger Beweis, daß das Gift hier nicht in die Nerven selbst, sondern nur in ihre Adnexe, Lymphbahnen und Bindegewebscheiden eingedrungen war."

Teale und Embleton[11]) geben einen weiteren sehr klaren Beweis für die Lymphbahnentheorie: nach der Injektion von Tetanustoxin in das subkutane Gewebe eines Beines kann man das Toxin sehr bald in N. ischiadikus der geimpften Seite, in den regionären Lymphdrüsen, im Chylus und im Blute nachweisen. Schon 45 Minuten nach der Injektion findet man das Gift im Chylus. Aus diesem schnellen Uebergang schließen die Autoren, daß das Toxin niedrigmolekular sei; denn hochmolekulare Stoffe gehen auch nicht nach vielen Stunden in den Chylus über. Die Kapillaren des Zentralnervensystems aber unterscheiden sich von allen Kapillaren des Körpers dadurch, daß sie niedrigmolekulare Stoffe nicht hindurchlassen, der Blutweg zu dem Rückenmark ist also für das Toxin nicht gangbar, wie denn auch niemals das Toxin nach intravenöser Injektion im Liquor cerebrospinalis nachgewiesen werden kann. Das Toxin benutzt also zum Rückenmark den Nervenweg, und zwar die perineuralen Lymphräume, in denen auch, wie experimentell nachgewiesen ist, kolloidale Farben (z. B. Trypanblau) bis zum Rückenmark und von dort weiter aufwärts und seitwärts wandern. Als Beweis für den Lymphweg geben Teale und Embleton an, daß nach Blockierung dieses Weges durch Injektion von Eiweißstoffen oder entzündungerregenden Substanzen in die Lymphräume in der vom blockierten Nerven versorgten Körperpartie der Tetanus ausbleibt.

Außerdem wurde bereits häufig erwähnt, daß nach subkutaner Injektion das Toxin sich auch im Blute findet. Aschoff[12])steht sogar auf dem Standpunkt, daß bei Menschen, bei denen der Tetanus descendens, beginnend mit Trismus, vorherrscht, der Blutweg der wichtigste sei. Die Tierversuche sprechen zwar dafür, daß selbst bei intravenöser Injektion der Lymphbahnenweg der Nerven zum Zentral-

---

[10]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie A. Fröhlich und H. H. Meyer, Bd. 79. 1915, p. 56/57.

[11]) Mohr-Staehelin, Bd. 1, p. 38.

[12]) Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—18, Bd. VIII, 1921, p. 568/9.

nervensystem die Hauptsache sei. Aschoff[12]) aber schreibt: „Nimmt man das auch für den Menschen als gültig an, so würde bei einer bestimmten Geschwindigkeit der Giftwanderung in dem Lymphgefäßsystem der Nerven die Wanderungszeit für die Nerven der unteren Extremität gegenüber derjenigen in dem Nervengebiet des Kopfes eine sehr viel längere sein. Berücksichtigt man, daß die Massage, welche im Gebiete der Sprach- und Kaumuskelnerven des Menschen stattfindet, die Fortbewegung des Giftes fördernd beeinflussen muß, so ist leicht zu verstehen, daß bei einer gleichmäßigen Verteilung des Giftes im Blute des Menschen doch die Zentren der Kaumuskeln zuerst vom Gifte erreicht werden und in Erregung versetzt werden. Jedenfalls läßt sich der descendierende Tetanus, der beim Menschen häufiger ist, nur auf dem Wege der Blutverteilung und indirekten Resorption des Giftes auf dem Nervenwege, nicht auf dem Wege direkter Fortleitung des Giftes durch die Nerven des verletzten Beines erklären. Beim Menschen spielen die lokalen Tetanussymptome eine so geringe Rolle, selbst wenn sie neben oder vor dem descendierenden Tetanus festgestellt werden, daß sie für die therapeutischen Maßnahmen nicht ins Gewicht fallen."

Auf welche Weise kann nun das Toxin seine Wirkung ausüben, und welche Zellen sind es, die vorwiegend von dem Gift betroffen werden? Bei der Wirkung des Tetanustoxins muß man die verschiedenen Symptome, die es hervorzurufen imstande ist, unterscheiden: den lokalen Starrkrampf, die universelle tonische Starre und die anfallsweise auftretenden Krämpfe.

Permin[13]) hat ausführliche Forschungen über die Wirkungsweise des Tetanustoxins angestellt, und bei der vorliegenden Arbeit sollen seine Ausführungen zugrundegelegt werden.

Er hat in dieser Arbeit auch die Ansichten verschiedener Forscher zusammengestellt, zunächst einmal über die lokalen Krämpfe:

1. „Nach Goldscheider, Gumprecht, Marie und Morax, Meyer und Ransom und Sawamura entsteht der lokale Krampf durch eine Einwirkung auf die der affizierten Extremität entsprechenden motorischen Vorderhornzellen."
2. Autokratow wie Courmont und Doyon vertreten die Anschauung, daß bei dem lokalen Krampf die motorische Vorderhornzelle auf dem Wege des Spinalganglions verstärkte sensible Reize erhält, und zwar dadurch, daß der periphäre sensible Nerv vergiftet ist.
3. Nach der Ansicht von Pochhammer kommt es zu einem „Kurzschluß", d. h. zu einem direkten Ueberspringen des periphären Reizes von einem sensiblen auf den motorischen Nerv.
4. Zupnik stellt, wie früher schon Vinzent und Vaillard, die Hypothese auf, daß bei dem lokalen Tetanus einzig und allein die Muskelsubstanz gereizt wird.

Im wesentlichen stehen sich also zwei Ansichten gegenüber. Die einen meinen, daß es sich um eine rein lokale Wirkung handelt, während die anderen glauben, daß die Wirkung zentral bedingt ist, d. h. vom Rückenmark ausgeht. Zunächst einmal muß hervorgehoben werden, daß der Teil des Toxins, der in die Blutbahn geht, hier gar

---

[19]) Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Nr. 27, 1914, p. 1 f. (Experimentelle und klin. Untersuchungen über die Pathologie und Therapie des Starrkrampfes.)

nicht ins Gewicht fällt, und zwar darum nicht, weil der lokale Tetanus in unveränderter Weise nach intramuskulärer Injektion auftritt, auch wenn im Blute ein großer Ueberschuß an Antitoxin zirkuliert[14]).

Es wurde nun durch Experimente nachgeprüft, wo der Angriffspunkt des Giftes bei den lokalen Krämpfen liegt. Zupnik[15]) fand (1905), daß nach Durchschneidung der Nn. ischiadicus, cruralis, obturatorius doch ein lokaler Tetanus auftritt, worauf er seine eben angeführte Hypothese stützte. Pochhammer[16]) stellte fest, daß die Krämpfe nach totaler Neurexairese des Ischiadicus verschwanden, und zog daraus den Schluß, daß das Gift am Nervenstamm angreife und daß es sich dabei, wie schon erwähnt, um einen Kurzschluß handle. Wurde dagegen der Nerv nur durchschnitten, blieb aber sonst in situ, so beobachtete Pochhammer noch Zuckungen und folgerte daraus, daß das Toxin auf den periphären Nerven wirke. Nach Permins Untersuchungen aber kamen diese Zuckungen dadurch zustande, daß eine kleine Sacralwurzel verschont geblieben war. Wird auch diese durchschnitten, so hören die Krämpfe vollkommen auf.

Permin[17]) stellte noch ein weiteres Experiment an: er injizierte einem Kaninchen eine gewisse Dosis Antitoxin in verschiedene Stellen der Oberschenkelmuskulatur, und kurz darauf verabreichte er an denselben Stellen die zehnfach tödliche Toxindosis, das Kaninchen blieb gesund. Gab er dagegen das Antitoxin intramuskulär und das Toxin intraneural in den Ischiadicus, so trat ein schwerer Tetanus auf. Dieser Versuch spricht deutlich gegen die Annahme, daß das Gift direkt auf den Muskel wirkt. Bei diesem letzten Versuch gelang es Permin sogar, nach Injektion des Toxins in den rechten N. ischiadicus einen Tetanus im linken Bein hervorzurufen, und er weiß keine andere Erklärung für dieses Phänomen, als daß das Toxin in der Nervenbahn zum Rückenmark wanderte und dort die der anderen Extremität entsprechende Ganglienzelle affizierte. Der Muskelweg war ausgeschlossen, denn der Muskel erwies sich als antitoxisch. Nach Meyer und Ransom[18]) verhindert intraneurale Antitoxininjektion den lokalen Tetanus. Daß die Krämpfe beim Tetanus erfahrungsgemäß durch Narkose beseitigt werden können, spricht dafür, daß ihr Ausgangspunkt im Rückenmark zu suchen ist, ebenso wie der von Permin[19]) angestellte Versuch, daß man durch Toxininjektion ins Rückenmark einen lokalen Tetanus erzeugen kann. Aus allem Gesagten also läßt sich folgern, daß der lokale Tetanus seinen Ursprung im Rückenmark hat.

Im weiteren handelt es sich nun um die universelle tonische Starre und den Tetanus descendens. Nach Marie und Morax[20]) und

---

[14]) Permin: Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Nr. 27, 1914, p. 5.

[15]) ebenda, p. 7.

[16]) ebenda, p. 9 und 10.

[17]) ebenda, p. 11.

[18]) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Bd. 49, 1903, p. 379.

[19]) Mtiteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Nr. 27, 1914, p. 16.

[20]) Annales Institut Pasteur, 1902, Bd. 16.

Meyer und Ransom[21]) nehmen die Nerven das Toxin aus dem Blute und führen es zum Rückenmark. Der allgemeine Tetanus ist nach ihrer Ansicht die Summe vieler ascendierender Tetani. Nach Permin[22]) aber kann das Toxin auch direkt aus Blut und Lymphe ins Zentralnervensystem gelangen und so den Tetanus descendens hervorrufen.

Wie kommt es nun, daß beim Tetanus descendens die Krämpfe immer in derselben Reihenfolge auftreten? Zupnik[23]) meinte, daß der Grund der gleichen Art und Weise des Tetanus descendens im Mißverhältnis zwischen Agonisten und Antagonisten zu suchen sei. Permin[24]) glaubt annehmen zu können, daß das Toxin, das entweder durch Resorption oder direkte Injektion in das Blut oder in die Lymphe gelangt ist, immer zuerst mit den Zellen der Medulla spinalis und des Hirnstamms in Verbindung tritt und einen Krampf aller von hier innervierten Muskeln hervorruft. Er hält diesen allgemeinen Krampf für ein Analogon des lokalen Krampfes.

Zuletzt sind noch die anfallsweise auftretenden Krämpfe zu erwähnen, die nach Meyer und Ransom[25]) reflektorisch sind, nach Permin[26]) ihre Ursache in den motorischen Hirnnervenzellen haben, da sie nach Entfernung des Gehirns aufhören.

Was folgt nun aus allen diesen Experimenten und Hypothesen für die Therapie des ausgebrochenen Tetanus? Versucht worden sind bereits die verschiedensten Arten der Antitoxinapplikation. Behring und Frank[27]) gaben an, daß man zu therapeutischen Zwecken eine tausendmal größere Antitoxindosis anwenden muß als zur Prophylaxe. Im Jahre 1896 empfahlen Behring und Knorr[28]) die intravenöse Darreichung des Antitoxins. Aber auch bei dieser Art der Darreichung blieben die Erfolge gering. „Für die Theorie der Serumwirkung ist es die entscheidende Frage, ob das Antitoxin überhaupt in die Zellen und insbesondere in die Nervenzellen einzudringen vermag oder nur in den Gewebsflüssigkeiten das Toxin vor dessen Aufnahme die Zellen erreicht“[29]). Dönitz[30]) fand, daß das Toxin schnell den Geweben anhafte und sich so dem Einflusse des Antitoxins entziehe. Nach seiner Meinung ist es jedoch möglich, das gebundene Toxin von den Geweben wieder loszureißen und zu neutralisieren, was aber keiner der späteren Forscher bestätigen konnte.

Nimmt man mit Aschoff und Robertson[31]) an, daß das Gift in den Lymphbahnen der Nerven wandert, so könnte es theoretisch aus

---

[21]) Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 49, 1903, p. 380.

[22]) Mitteilungen aus d. Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Nr. 27, 1914, p. 32.

[23]) ebenda, p. 34.

[24]) ebenda, p. 34/35.

[25]) Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 49, 1903, p. 405.

[26]) Mitteilungen aus den Grenzgebieten d. Medizin und Chirurgie, Nr. 27, 1914, p. 37/38.

[27]) Deutsche medizinische Wochenschrift, 1892.

[28]) Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, p. 49, Bd. 49, 1903.

[29]) Gottlieb und Freund, Münchner medizinische Wochenschrift, 1916, Nr. 21.

[30]) Deutsche medizinische Wochenschrift, 1897, Nr. 27.

[31]) Medizinische Klinik 1915, Nr. 27.

dem Blute hierhin gelangen. Denselben Weg müßte dann auch das Antitoxin nehmen, d. h. bei aktiv immunisierten Tieren dürfte weder eine intraneurale noch eine intramuskuläre Toxininjektion einen Tetanus hervorrufen. Daß dies aber doch der Fall ist, haben Meyer und Ransom[32]) und Permin[33]) durch ihre Versuche gezeigt. Eine große Anzahl von Experimenten zur Therapie des Tetanus haben Gottlieb und Freund[34]) angestellt und sind zu folgendem Resultat gekommen: das einmal in die Nervenzellen aufgenommene Gift kann durch Antitoxin weder losgerissen noch entgiftet werden. Zur Erklärung der Heilerfolge muß man sich vorstellen, daß das Gift durch das Antitoxin in den Lymphbahnen der zuführenden Nerven oder in den Lymphräumen des Rückenmarks bereits neutralisiert wurde, ehe es sich in den Zellen verankern konnte. Hieraus ergaben sich wichtige Anhaltspunkte für die zeitliche Begrenzung der Wirksamkeit von Antitoxindarreichungen sowie die zeitlichen Grenzen des Erfolges bei den verschiedenen Applikationsarten des Serums. Die Serumprophylaxe ist also nie eine „echte Heilwirkung", sondern immer nur eine Schutzwirkung. Zunächst kann man durch intravenöse Injektion jeden Nachschub zum Zentralnervensystem zu verhindern suchen. Das Toxin, das sich bereits in den Lymphräumen der motorischen Nerven und des Rückenmarks befindet, kann man durch intraneurale und subdurale Injektion neutralisieren. Die beiden letztgenannten Injektionsarten werden in folgendem noch ausführlich besprochen werden.

Wichtig für die intravenöse Injektion ist es, zu wissen, ob das Antitoxin aus der Blutbahn überhaupt ins Rückenmark übergeht, denn die wesentlichen und gerade die verhängnisvollen Symptome des Tetanus werden durch das Gift im Rückenmark hervorgerufen. „Der Mensch stirbt nicht am lokalen, sondern am allgemeinen, d. h. descendierenden Halsmarktetanus"[35]). Ueber die Permeabilität der Meningen sind nun ausführliche Arbeiten gemacht worden. Hier sollen im wesentlichen die Ausführungen von A. Wittgenstein und Hans Adolf Krebs[36]) zugrundegelegt werden. Schon im Jahre 1914 hat Weil[37]) die Symptome bei der Paralyse dadurch zu erklären versucht, daß durch die Schädigung der zerebralen Kapillaren im Blut kreisende Toxine an das Gehirn herantreten könnten. Und Hauptmann[38]) hat für die Tabes eine ähnliche Hypothese aufgestellt. F. K. Walter[39]) hat die Urämie mit der Frage des Stoffaustausches zwischen Blut und Liquor in Zusammenhang gebracht. Es ist nun bekannt, daß gewisse Stoffe, wie z. B. Urotropin, Uranin, Brom, wenn bestimmte Bedingungen gegeben sind, immer in den Liquor

---

[32]) Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie, Bd. 49, 1903, p. 372.

[33]) Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie, Nr. 27, 1905, p. 59.

[34]) Münchner medizinische Wochenschrift, 1916, Nr. 21.

[35]) Aschoff: Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—18, Bd. 8, 1921, p. 569.

[36]) Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, 1926, Bd. 49, p. 553 ff.

[37]) Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, Bd. 24, 1914, p. 501.

[38]) Klinische Wochenschrift 1924, Nr. 27.

[39]) Münchner medizinische Wochenschrift, 1925, Nr. 2.

übergehen während es andere Stoffe gibt, die niemals die Blut-Liquorscheide überschreiten. Wittgenstein und Krebs haben gezeigt, daß sich die Stoffe, die permeieren können, und die, die es nicht können, zu ganz bestimmten Gruppen zusammenfassen lassen. Sie schließen sich in ihrer Gesamtproblemstellung an frühere Autoren an (Mestrezat, Lange, Lehmann und Mesmann) und vergleichen wie diese das System Blut—Plexus chorioideus—Liquor mit einem toten Modell, bei dem eine eiweißreiche und eine eiweißfreie Flüssigkeit von einer semipermeablen Membran getrennt werden. Auf Grund der elektropolaren Adsorption und der Donnanschen Membrangleichgewichte besteht eine ungleiche Permeabilität der Membran für Ionen: Anionen können aus der eiweißhaltigen Substanz besser herauspermeieren als Kationen. Die beiden genannten Autoren stellten sich nun die Frage, ob in vivo die Verhältnisse genau so lägen, nämlich ob die Anionen besser als Kationen die Meningen permeieren. Selbstverständlich ist die Gleichsetzung zwischen totem Modell und lebendem eine grobe Schematisierung. Für die Forschungen wurden als Elektrolyte in der Hauptsache Farbstoffe, und zwar saure, die das Farbstoffprinzip im Anion, und basische, die es im Kation enthalten, benutzt. Außerdem untersuchten die beiden Autoren auch andere organische und anorganische kathodische und anodische Substanzen. Und weiter erprobten sie, was für die vorliegende Arbeit am wichtigsten ist, die Permeabilität der Meningen für Kolloide. Als Versuchstiere benutzten sie Hunde, der Liquor wurde mittels Subboccipitalstich entnommen.

Ihre Ergebnisse waren die folgenden:

1. „Alle anodischen Substanzen können in den Liquor übertreten[40])".
2. „Nach intravenöser Zufuhr dürfte unter physiologischen Bedingungen kaum mit dem Uebergang von Kationen in den Liquor zu rechnen sein[41])."
3. Was für die vorliegende Arbeit das wesentliche ist: „die Kolloide können praktisch genommen beim gesunden Organismus die Blut-Liquorscheide nicht passieren. Es besteht also eine Impermeabilität der Meningen für Kolloide"[42]).

Zu den kolloiden Stoffen aber gehört nun auch das Tetanusantitoxin, das ebenso wie alle im normalen Blut vorhandenen Immunkörper im Liquor fehlt[43]). Damit wäre also zur Genüge der Beweis erbracht, daß eine intravenöse Verabreichung von Tetanusantitoxin ohne großen therapeutischen Erfolg sein muß.

Die intraneurale Therapie wurde dadurch begründet, daß Meyer und Ransom[44]) im Jahre 1903 nachwiesen, daß die intraneurale Injektion imstande ist, einen ascendierenden Tetanus an der Entwicklung zu verhindern. Im Jahre 1905 hat Küster[45]) die intraneurale Antitoxininjektion zum ersten Male beim Menschen angewendet. Es

---

[40]) Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, 1926, Bd. 49, p. 585.

[41]) ebenda, p. 613.

[42]) ebenda, p. 621.

[43]) S. Herrmann, E. W. Halber: Comptes rend. des séances de la societé de Biologie, 1924, Bd. 91, p. 959.

[44]) Archiv für exp. Pathologie und Pharmakologie, 1903, Bd. 49, p. 374.

[45]) Archiv für klinische Chirurgie, 1905, Nd. 77.

war ein ausgesprochener Fall von lokalem Tetanus, der am siebenten Tage nach einer Laboratoriumsinfektion ausgebrochen war, und nach Injektion von Antitoxin in den Plexus brachialis heilte. Später gelang es Küster[46]) noch einmal, einen ähnlichen Fall von Tetanus erfolgreich zu behandeln. Ebenso teilt Clairmont[47]) einen auf diese Weise geheilten Fall mit. Sawamura[48]), der experimentell über die intraneurale Injektion gearbeitet hat, gibt ausdrücklich an, daß diese Methode sich nur für Fälle von lokalem Tetanus eigne.

Da, wie schon vorher gezeigt, der Angriffspunkt des Giftes im Rückenmark liegt, läßt sich noch ein weiterer Gegengrund gegen diese Art anführen. Bei der endoneuralen Injektion verteilt sich das Antitoxin nicht auf das ganze Rückenmark, sondern schützt nur die Zentren der Nerven, in die die Injektion stattgefunden hat. Diese aber sind keine lebenswichtigen Zentren, von der endoneuralen Injektion ist also auch kein großer Erfolg zu erwarten.

Nachdem Wassermann und Takaki[49]) die Affinität des Tetanustoxins zum Zentralnervensystem nachgewiesen hatten, nahmen Roux und Borrel[50]) an, daß die Krämpfe ihren Ursprung im Gehirn nähmen. Sie veröffentlichten eine Reihe von Experimenten, in denen sie die intrazerebrale Serumapplikation prüften, und es ihnen gelang, eine Anzahl der Versuchstiere, bei denen der Tetanus bereits ausgebrochen war, zu retten. Da jedoch die meisten Autoren den Sitz der krankhaften Veränderungen ins Rückenmark verlegten, versuchte man die intraspinale Applikation, die von Leyden zuerst angegeben worden ist. Die Experimente über diese Art der Zuführung von Blumenthal und Jacobi[51]) verliefen völlig negativ. Sie konnten keines ihrer Versuchstiere retten. Siccard[52]) dagegen erzielte bei Hunden zwar positive Ergebnisse, aber erst nach enormen Antitoxingaben (50—60 ccm).

Angeregt durch die günstigen Erfolge der intrazerebralen Injektion von Roux und Borrel, die aber immer sehr unangenehme Nebenerscheinungen hat, schlug Kocher[53]) vor, das Antitoxin in den Seitenventrikel des Gehirns einzuspritzen. Er setzt nach Kokainanästhesie den Drillbohrer 2½ bis 3 cm lateral vom Bregma direkt auf die Haut. Nachdem er durch die Haut gegangen ist, wird der Knochen durchbohrt, die Kanüle wird durch die Dura gestochen und dringt 5—6 cm in die Tiefe. Die Injektion wird dann in den Seitenventrikel treffen. Einen Patienten konnte Kocher auf diese Weise retten.

Gottlieb und Freund[54]) haben bei Kaninchen die Wirksamkeit der subduralen Serumzuführung geprüft, und zwar mit Hilfe der Methode des Zuckerstichs. Sie gingen mit einer kurzen feinen Kanüle nach Freilegung der Membrana atlantooccipitalis unmittelbar unter den Hinterhauptknochen in den vierten Ventrikel.

[46]) Therapie der Gegenwart, 1907, Bd. 48.
[47]) Wiener klinische Wochenschrift, 1905, Nr. 43.
[48]) Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern, 1909, S. 60.
[49]) Berliner klinische Wochenschrift, 1898, Nr. 1.
[50]) Annales de l' Institut Pasteur, 1898, p. 225.
[51]) Berliner klinische Wochenschrift, 1898, Nr. 49.
[52]) Comptes rend. des séances de la societé de biologie, 1898, p. 1057.
[53]) Zentralblatt für Chirurgie, 1899, S. 643.
[54]) Münchner medizinische Wochenschrift, 1916, Nr. 21.

Zuerst zogen sie 1 ccm Liquor auf, um eine Drucksteigerung zu vermeiden, und es gelang ihnen, etwa 0,5 ccm Serum zu injizieren. Es konnten auf diese Weise noch Tiere sechs Stunden nach der Giftzuführung gerettet werden, später behandelte Tiere aber kamen ad exitum. Nachdem sie aber ihre Technik vervollständigt hatten, so daß sie 1 ccm injizieren konnten, gelang es, bis 25 Stunden nach intramuskulärer dreifach tödlicher Toxininjektion die Tiere zu retten. Der lokale Tetanus wurde zwar nicht verhindert, aber die Ausbreitung konnte verzögert werden, und die allgemeine Reflexsteigerung trat überhaupt nicht auf. Auf jeden Fall heilte der Tetanus nach Wochen ab, und die Tiere wurden vollends gesund.

Gottlieb und Freund haben nun drei normalen Kaninchen 1 ccm Antitoxin subdural injiziert und nach 24 Stunden an der Stelle des Zuckerstichs eine Liquorprobe entnommen. In allen drei Fällen erwiesen sich 0,5 ccm der 1 : 50 verdünnten Cerebrospinal-Flüssigkeit fähig, 1000 letale Dosen eines Tetanustoxins bei halbstündigem Stehen der Mischung für die subkutane Injektion bei Mäusen unschädlich zu machen. In anderen Versuchen stellten die Autoren beim Menschen dieselbe Tatsache fest.

Es geht also hieraus hervor, daß das Antitoxin lange Zeit im Rückenmark die Wurzeln direkt umspült, die Rückenmarkszellen also unmittelbar schützen und das Toxin direkt vor seinem Eindringen in die Zellen neutralisieren kann. Und man muß, was für die Wirksamkeit von großer Bedeutung ist, Kommunikationen zwischen dem Liquor cerebrospinalis der Subarachnoidalflüssigkeit und den Lymphspalten der Nerven annehmen.

Gottlieb und Freund, die die Wirksamkeit von 1 ccm Antitoxin bei ungefähr gleichen Bedingungen und bei den verschiedenen Methoden der Applikation geprüft haben, kommen zu dem Resultat, daß der Erfolg bei der subduralen Injektion an erster Stelle steht[55]). Der Tetanus kann auf diese Weise noch 60 Stunden nach Ausbruch der Krankheit geheilt werden.

Angeregt durch diese Forschungen von Gottlieb und Freund, erprobte Fränkel[56]) die subdurale Heilserumtherapie beim Menschen. Den Bericht über die drei von ihm behandelten Fälle geben Betz und Duhamel[57]), und zwar handelt es sich hier um eine kombinierte intrakranielle, subdurale und intraspinale Serumtherapie, ausgehend von dem Gedanken, daß das Tetanustoxin seinen Angriffspunkt in den größeren Zellen der Rinde der Medulla und des Rückenmarks hat. Im folgenden ein kurzer Bericht über drei Fälle von Fränkel:

Fall 1. Ein zwanzigjähriger Soldat erhielt am 1. 12. 1916, 18 Uhr, eine geringe Verwundung am rechten Daumen. Zunächst keine Therapie. Am 3. 12., 6 Uhr, Beginn von Tetanus. 5. 12., 5 Uhr, Operation nach der Methode, wie sie von Gottlieb und Freund[58]) angegeben worden war. Betz und Duhamel geben folgendes Protokoll von der Operation: „In tiefer Chloroformnarkose wurden zunächst durch Lumbalpunktion 20—30 ccm Cerebrospinalflüssigkeit ablaufen gelassen, sodann unter Beckenhochlagerung 25 ccm 100 A. E. Behring in den Rückenmarkkanal eingespritzt. Hierauf wurde

[55]) ebenda.
[56]) Münchner medizinische Wochenschrift, 1917, Nr. 7.
[57]) Münchner medizinische Wochenschrift, 1917, Nr. 40.
[58]) Münchner medizinische Wochenschrift, 1916, Nr. 21.

sowohl rechts wie links in der Mitte des Scheitelbeins unter Zurückklappung eines bogenförmigen Hautperiostlappens in der Schädeldecke eine etwa 5 mm breite, runde Oeffnung ausgemeißelt und beiderseits unter die freigelegte Dura mater 25 ccm = 100 A. E. Behring eingespritzt. Tamponade der Knochenwunden. Temporäre Naht der Hautwunde[59])".

Die beiden Autoren berichten nun, daß von dem Moment der Operation ab allgemeine Krämpfe nicht mehr aufgetreten sind. Am 7. 12. wurde eine leichte Facialisparese rechts festgestellt, dabei heftige Kopfschmerzen. Am 8. 12. konnten noch durch mehrfache Beugung und Streckung des rechten Armes lokale Streckkrämpfe ausgelöst werden, worauf zur etwaigen Blockierung weiter resorbierten Tetanusgiftes nochmals 50 ccm = 200 A. E. Behring zirkulär in den rechten Oberarm eingespritzt wurden. Es verloren sich nun alle Tetanussymptome, und die Wunden heilten ab. Mitte Januar verschwand die Facialisparese und die mäßige Reflexsteigerung. Zeitweilige Kopfschmerzen bestanden noch bis zur zweiten Januarhälfte. Am 4. 2. 17 konnte der Patient ohne eine Spur von Tetanus abtransportiert werden.

Fall 2. Zweiundzwanzigjähriger Soldat am 5. 12. 1916 durch Granatsplitter am rechten Oberarm und Rücken verletzt, sofort 20 A. E. Tetanusantitoxin. Zuerst ziemlich ungestörter Verlauf. Am 12. 12. beginnende Phlegmone des rechten Oberarms, Spaltung, Entfernung eines Granatsplitters. Die Temperatur, die schon abgefallen war, stieg am 16. 12. auf 38,8. Es stellten sich Zuckungen im Arm und Schluckbeschwerden ein, am 18. 12. wurde ein schwerer Tetanus festgestellt mit Nackenstarre, Kieferklemme und Zuckungen, die etwa alle 10 Sekunden, besonders im rechten Arm und Kopf auftraten. Der Patient wurde operiert: in der Umgebung der Wunde wurden 50 ccm = 200 A. E. Behring subkutan und intramuskulär injiziert. Intraspinal und subdural wurden je 25 ccm A. E. Behring verabreicht. Etwa eine Stunde nach der Operation trat ein neuer Anfall von allgemeinem Tetanus ein, der dreiviertel Minute dauerte und sich jede Viertelstunde wiederholte. Nach dem vierten Anfall trat unter flacher werdender Atmung und Verschwinden des Pulses der Tod ein.

Bei der Sektion ergab sich eine schwere Phlegmone der Schulterblattgegend und gasbildende Streptokokken und grampositive Stäbchen im frischen Leichenblute, so daß auch ohne Tetanus der Zustand sehr bedenklich gewesen ist.

Fall 3. Ein achtunddreißigjähriger Soldat, Minensplitterverletzung, Bruch des rechten Unterschenkels und Weichteilverletzung und Bruch der beiden Vorderarme. Am 3. 12. 1916 sofort 20 A. E. Antitoxin. Der rechte Unterschenkel eiterte stark. Am 19. 12. wieder 20 A. E. Antitoxin. Am 25. 12. stellten sich Zuckungen im Bein bei Berührung des rechten Unterschenkels ein. Am selben Tage nachmittags 2 Uhr Operation. Eine Stunde nach der Operation können die Krämpfe im rechten Bein noch durch Geräusch unter heftigen Schmerzen ausgelöst werden. Am 26. 12. haben die Krämpfe vollkommen aufgehört. Es wird noch mehrmals eine Schutzdosis von 20 A. E. Behring subkutan verabreicht. Am 2. 2. wird der Patient als geheilt entlassen.

[59]) Münchner medizinische Wochenschrift, 1917, Nr. 40.

Fall 4. Zweiundzwanzigjähriger Soldat: 16. 4. 1917 durch Granatsplitter verletzt: 1. Zertrümmerung des linken Auges, 2. Durchschuß durch den rechten Vorderarm ohne Knochenverletzung, Weichteilwunde am rechten Oberarm, 3. komplizierte Fraktur des linken ersten Mittelhandknochens sowie der Grundglieder des 2., 3. und 4. Fingers links, 4. oberflächliche Wunde am linken Schienbein. Sofort 20 A. E. subkutan. Am 19. 4. wurde Patient ins Etappenlazarett gebracht. Das Auge wurde herausgenommen, Stirnhöhle freigelegt und die Wundränder geglättet. Die übrigen Wunden wurden ebenfalls versorgt. Am 7. 5. zeitweise reißende Schmerzen. Am 8. 5. abermals 20 A. E. subkutan, trotzdem alle Viertelstunde schmerzhafte Zuckungen im linken Vorderarm. 11. 5. ausgebrochener Tetanus. Darauf wurde der Patient operiert (nach der angegebenen Methode) und erhielt außerdem 10 A. E. in den Nervenplexus des linken Oberarms. Nach der Operation ist der Patient benommen und hat noch zwei Krampfanfälle. Am 12. 5. hat die Benommenheit abgenommen und spontanes Schlucken ist wieder möglich. Die Kieferklemme bleibt aber bestehen. Am 18. 5. Abnahme der Kieferklemme, es bestehen nur noch Kopfschmerzen. Am 2. 6. sind die Operationswunden am Kopf geheilt, und am 9. 6. wird der Patient als geheilt entlassen.

Epikrise der vier Fälle: Bei Fall 1 haben wir einen schweren Frühtetanus vor uns, der bereits 36 Stunden nach der Verletzung ausgebrochen war, einen Fall, wie er früher rettungslos zugrundeging. Im Fall 2 handelt es sich um eine schwere Mischinfektion, nud dieser Fall ist daher an dieser Stelle nicht diskutabel. Im Fall 3 haben wir einen Lokaltetanus vor uns, der allerdings fortschreitend ist, bei dem aber eine Spontanheilung nicht unmöglich gewesen wäre. Die Autoren führen diesen Fall nur als Beweis dafür an, daß bei aseptischer Durchführung eine größere Gefahr durch die Operation nicht bedingt ist. — Fall 4. Die Krampfanfälle werden bei diesem Patienten als epileptiform gedeutet und sind ebenso wie die Kopfschmerzen und die Benommenheit als Hirndrucksymptome zu deuten. Neue Tetanuserscheinungen traten nicht auf, und der Patient wurde geheilt.

Der Methode von Betz und Duhamel ist Eberle[60]) gefolgt, nur in geringem Maße wich er von der Technik der vorigen Autoren ab. Bei eingetretener Chloroformnarkose anästhesierte er die Trepanationsstellen mit 1 prozentiger Novokainlösung und unterbrach die Allgemeinnarkose nach Beendigung der Lumbalpunktion und -injektion. Er erzielte dadurch, daß der Chloroformverbrauch auf ein Minimum reduziert werden konnte. Kein Patient erwachte vorzeitig.

Eberle hat nach dieser Methode drei Fälle von ausgebrochenem Tetanus behandelt, alle drei Patienten aber starben kurz nach der Operation. Im ersten Falle handelte es sich um eine fünfundzwanzigjährige Frau, bei der der Tetanus im Anschluß an einen Abort aufgetreten war, und bei der wahrscheinlich bereits vor der Operation eine Bronchopneumonie bestanden hatte. Sie kam 21 Stunden nach dem Eingriff ad exitum.

Der zweite Fall war ein Landsturmmann, bei dem beide Beine mit Steckschüssen übersät waren. Nach Abheilung der Schußwunden

[60]) Deutsche medizinische Wochenschrift, 1920, Nr. 4.

begann man bei dem Patienten mit Uebungstherapie, wonach ein Tetanus ausbrach. Gleichzeitig bestand ein Katarrh der oberen Luftwege. Der Patient wurde operiert und starb am nächsten Tage. Die Autopsie ergab: Leptomegitis in der Zentralregion und zahlreiche kleine Blutpunkte auf der Schnittfläche des Gehirns. Außerdem Bronchopneumonie.

Der dritte von Eberle operierte Patient starb 23 Stunden nach der Operation. Der autoptische Befund: „Hyperämie und Oedem des Gehirns. Sehr dünne flächenhafte Blutkoagula in beiden Zentralregionen. Beiderseits haemorrhagische Erweichungsherde von Kirschkerngröße, außen von der inneren Kapsel an den Nucleus lentiformis angrenzend. Oedem, Hyperämie und Hypostase beider Lungen. Keine Bronchopneumonie. Multiple punktförmige Blutungen in Pleura, Epikard und Peritoneum, Magen und Darm. Hyperämie der Nieren, Stauungsleber[61]).“

Eberle meint nun, daß in diesen Fällen die Seruminjektion zu spät gekommen sei, denn nach den Experimenten von Gottlieb und Freund kann das verankerte Toxin aus dem Gehirn auch durch intrakranielle Injektion nicht entrissen werden[62]). Diese beiden Autoren spritzten bei Tieren, wie bereits erwähnt, das Serum nicht an die Zentren der Hirnrinde, sondern in den vierten Ventrikel.

Die erste Methode, um auch beim Menschen eine Injektion in den vierten Ventrikel zu machen, finden wir von Anton und Schmieden[63]) angegeben, und zwar die Fensterung der Cysterna cerebellomedullaris. Sie nannten diese Operation den Suboccipitalstich, nicht zu verwechseln mit der später angegebenen Operation der Suboccipitalpunktion, die weniger gefährlich und technisch wesentlich einfacher denselben Erfolg bringt.

Für diese Suboccipitalpunktion sind eine Reihe von Techniken, ja sogar ein Apparat angegeben worden. Im Rahmen dieser Arbeit soll nur die Methode von Wartenberg[64]) näher ausgeführt werden, bei allen übrigen handelt es sich im wesentlichen nur um geringe Abweichungen. Wartenberg selbst erwähnt als ersten, der diese Methode angegeben hat, Obregia (1908), der diesen Eingriff als suboccipitale Rachizentese bezeichnete. Wartenberg empfiehlt die Punktion im Liegen in rechter Seitenlage. Die Halswirbel müssen genau horizontal stehen, die Nackenmuskeln sollen entspannt und der Kopf etwas gebeugt sein, damit die Membrana atlanto-occipitalis entspannt ist. „Durch wiederholtes Vor- und Zurückbeugen des Kopfes findet man die für die Palpation optimale Stelle, bei der man am tiefsten von der Protuberantia occipitalis externa in der Medianlinie nach abwärts gleitend in die Suboccipitalgrube eindringt und am deutlichsten den Prozessus spinosus des Epistropheus fühlt. Dann sticht man mit einer dünnen, möglichst mit flacher Spitze versehenen Nadel auf den Epistropheusdorn ein. Alsdann wird die Punktionsnadel schräg nach oben gegen den Hinterhauptsknochen vorgeführt und langsam mit diesem bis zum Foramen magnum vorgetastet. Hat man die Fühlung mit der Unterfläche des Hinterhauptbeines ver-

[61]) ebenda.

[62]) Münchner medizinische Wochenschrift, 1916, Nr. 21.

[63]) Handbuch der praktischen Chirurgie, Garré, Küttner, Lexer, p. 243, Bd. 1.

[64]) Medizinische Klinik, 1924, Nr. 20.

loren, so hebt man das hintere Nadelende etwas an, so daß jetzt das Richtungsziel eine Linie 2—3 cm oberhalb der Augenbrauen ist. Man fühlt nunmehr deutlich einen elastischen Widerstand, ein Zeichen, daß man an der Membrana atlanto-occipitalis angelangt ist. Durchbohrt man diese und die Dura, so gelangt man in die Cysterne Nach Eskuchen beträgt die Entfernung vom Foramenrande bis zur Cysterne etwa noch 1—1½ cm. Erhält man nach der Duradurchbohrung keinen Liquor, so soll man die Nadel zurückziehen und erneut am Knochen vortasten. Ein weiteres versuchsweise tieferes Eingehen ist wegen der Möglichkeit einer Medullaverletzung bedenklich. Siccard schätzt die Cysternentiefe auf 1½ cm, Elsberg nur auf 0,25 bis 0,5 cm. Bedingung für das Gelingen ist, daß man sich genau in der Mittellinie hält. Das Einstechen in die Cysterne wird ohne Betäubung und in Seitenlage ausgeführt. Richtet man den Patienten auf, so stockt der Hirnwasserabfluß, da in aufrechter Stellung der Druck in der Cysterna cerebello-medullaris negativ ist. Die Suboccipitalpunktion wird im allgemeinen besser vertragen als der Lendenstich. Dieses rührt wohl hauptsächlich daher, daß es infolge des negativen Druckes in der Cysterne beim Aufrichten nicht zum Nachsinken des Liquor und auf diese Weise zu stärkerem Meningismus kommt[65]).“

Wartenberg[66]) selbst gibt in seiner Arbeit an, daß man bei Tetanus durch Suboccipitalpunktion Magnesiumsulfat an das Gehirn heranbringen kann. Und im Handbuch der praktischen Chirurgie[67]) wird erwähnt, daß mittels der Occipitalpunktion Heilseren direkt an das Gehirn appliziert werden können.

Ich selbst möchte nun zur Therapie mittels Antitoxineinspritzung durch Suboccipitalpunktion einen Fall bringen. Es handelt sich um eine 28 jährige Patientin, die sich am Mittwoch, dem 23. Juni, zwei Zähne schmerzlos ziehen ließ. Die Patientin machte nach Verordnung des Arztes Spülungen, aß nichts Hartes, nach ihrer Angabe auch kein Obst. Freitag, den 25. Juni, fiel es der Patientin bereits schwer, den Mund zu öffnen. Der Trismus steigerte sich von Tag zu Tag, so daß am Sonntag ein Öffnen des Mundes nicht mehr möglich war. Ein Arzt, der vergeblich versuchte, den Mund zu öffnen, pinselte mit Jod. Am Montag kamen noch schmerzhafte Krämpfe dazu, mit denen sich die Patientin eine Woche lang zu Hause ohne jede Behandlung quälte. Sie konnte den Mund nicht öffnen und hatte häufige Krämpfe, besonders beim Laufen, gelegentlich aber auch im Bett. Ganz unmotiviert begann sie zeitweise zu weinen, aß wenig, fühlte sich außerordentlich schwach und wurde von starken Schweißausbrüchen und Durst gequält, ohne dabei Fieber zu haben.

Am Sonnabend, dem 3. Juli, suchte sie endlich die Charité auf. Zunächst bekam sie in der chirurgischen Klinik eine Seruminjektion und wurde lumbalpunktiert. Am 5. Juli wurde sie der ersten medizinischen Klinik überwiesen. Die Patientin bot hier das Bild eines schweren Tetanus. Sie war sehr erregt und weinte öfter, ihr Ge-

---

[65]) Handbuch der praktischen Chirurgie, Garré, Küttner, Lexer, Bd. 1, p. 239.

[66]) Medizinische Klinik, 1924, Nr. 20.

[67]) Handbuch der praktischen Chirurgie, Garré, Küttner, Lexer, Bd. 1, p. 239.

eicht zeigte den typischen risus sardonicus. Schon kleinste Berührungen lösten einen starken schmerzhaften Krampfanfall. Der schwere Trismus bestand noch immer, und die Zungenbewegungen waren erschwert. Außerdem starker Opisthonus und bretthart gespannter Leib, der jede Untersuchung des Abdomens unmöglich machte. Die Extremitäten zeigten eine dauernde Hypertonie der Muskulatur, zeitweise tetanische Krämpfe. Die Bewegung der Beine war verlangsamt und erschwert. Puls und Temperatur waren normal, Patellar- und Achillesreflex etwas gesteigert.

Die Patientin erhielt sofort Luminal, Pantopon und Magnesiumsulfat. Am 6. Juli wurden ihr je 100 Einheiten Tetanusantitoxin lumbal und intramuskulär verabreicht. Danach trat leichte Besserung ein, es erfolgten jedoch noch zwei Anfälle. Am 7. Juli abends hatte sich der Zustand wieder verschlechtert, und eine Verabreichung von Magnesiumsulfat blieb ohne Erfolg. Die Patientin hatte Atemlähmungserscheinungen, starke Dispnoe und Cyanose, und der Zustand wurde so bedrohlich, daß der Patientin am gleichen Abend mittels Suboccipitalpunktion Antitoxin verabreicht wurde. Nach Ablassen von etwas Liquor wurden 100 Einheiten injiziert, gleichzeitig wurden weitere 100 Einheiten intramuskulär in Höhe der Schulter verabreicht.

Kurz nach der Injektion zeigte sich schon eine Besserung, insbesondere verschwanden die Krampferscheinungen in der Atemmuskulatur, die Atmung wurde besser und die allgemeinen Krämpfe ließen ebenfalls nach. In den nächsten Tagen zeigte sich ohne weitere Serumgaben immer weiter deutliche Besserung, die Zahl der Krampfanfälle ließ dauernd nach. Die Narcotica konnten in der Dosis täglich vermindert werden; am 10. Juli wurden sie vollkommen abgesetzt. Am 15. Juli fühlte sich die Patientin bereits so wohl, daß sie aufzustehen verlangte und ihr das Aufstehen auch gut bekam. Von Tag zu Tag besserte sich jetzt der Zustand, und die Patientin konnte am 27. Juli als geheilt entlassen werden.

Die Erfolge bei jeglicher Art der intrakraniellen Antitoxinverabreichung lehren uns, daß der Angriffspunkt des Toxins wirklich im Gehirn, und zwar in der Gegend der Medulla liegen muß, und es ergibt sich von selbst der Schluß, beim ausgebildeten Tetanus das Antitoxin direkt ins Gehirn zu applizieren. Im angeführten Fall trat sogar noch eine Heilung ein, obgleich das Antitoxin erst zwölf Tage nach Ausbruch des Tetanus verabreicht wurde. Als beste Methode ist die Suboccipitalpunktion zu empfehlen, die die komplizierte Trepanation bei intrakranieller Applikation überflüssig macht, und gleichzeitig das Antitoxin in die Gegend der lebenswichtigsten Zentren bringt.

Lebenslauf.

Ich, Edith Weber geb. Goldberg, bin am 26. Januar 1902 in Cottbus als Tochter des Kaufmanns Bernhard Goldberg geboren. Im Alter von 2 Jahren siedelte ich mit meinen Eltern nach Berlin über, wo ich von Ostern 1908 bis Ostern 1915 das 1. städt. Lyceum Neukölln besuchte. Nach Absolvierung der 4. Klasse kam ich in die 1. städt. Studienanstalt Berlin und machte an dieser Anstalt Ostern 1921 das Abiturientenexamen. Daran anschließend begann ich Medizin zu studieren. Sommersemester 1921 war ich in Freiburg, im Wintersemester studierte ich in Berlin und ging im darauffolgenden Sommer wiederum nach Freiburg. Vom Oktober 1922 an studierte ich ununterbrochen in Berlin, wo ich dann Juli 1922 Physikum und Juli 1926 Staatsexamen machte.

Im praktischen Jahre arbeitete ich zuerst 6 Monate in der 2. medizinischen Klinik der Charité und setzte dann 7 Monate aus. Danach arbeitete ich 3 Monate in der chirurgischen Poliklinik des jüdischen Krankenhauses und vollendete mein Praktikantenjahr auf der 3. medizinischen Poliklinik.